

PCT/CN 99/00059

MIF

证 明

REC'D 27 MAY 1999	
WIPO	PCT

CN 99/00059

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日: 98 04 26

申 请 号: 98 1 08105.3

申 请 类 别: 发 明

发 明 创 造 名 称: 减弱阴道酸度的药剂和用途

发明人或设计人: 曾忠铭

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

请 人: 曾忠铭

中 华 人 民 共 和 国

国家知识产权局局长

姜颖

99 年 05 月 05 日



权 利 要 求 书

1. 减弱阴道酸度的药剂，其特征在于，按药剂的总体积计，其含有 1-6% (W/V) 的一种或多种选自下组的蛋白质水解物：复合氨基酸、寡肽、多肽、蛋白胨，以及酵母浸出物；含有可药用的碱性物质，0.8-1.5% (W/V) 碳酸氢钠或 1.0-2.0% (W/V) 乳酸钠；还可选择性地含有可药用的粘性基质；其 pH 值调至 6.5-8.5 范围内。

2. 根据权利要求 1 的药剂，其中所述复合氨基酸主要由下列氨基酸组成：谷氨酸、天门冬氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、缬氨酸、亮氨酸、脯氨酸。

3. 根据权利要求 1-2 的药剂，其中所述蛋白质水解物由权利要求 2 中的复合氨基酸和酵母浸出物组成。

4. 根据权利要求 1-3 的药剂，其中蛋白质水解物的含量为 1-6% (W/V)。

5. 根据权利要求 4 的药剂，其中蛋白质水解物的含量为 2-4% (W/V)。

6. 根据权利要求 3-5 的药剂，其中蛋白质水解物中的 9 种氨基酸的含量分别为 0.8-2.5mmol/100ml，其余为酵母浸出物。

7. 根据权利要求 1 的药剂，其中所述碱性物质为碳酸氢钠。

8. 根据权利要求 1 的药剂，其中含有 1.0-2.2% (W/V) 的黄原胶。

9. 根据权利要求 1 的药剂，其中不含粘性基质以浸泡阴道塞。

10. 根据权利要求 1 的药剂，其中还含有有效量的抗真菌剂。

11. 一种或多种选自下组的蛋白质水解物作为活性成分在制备减弱阴道酸度的药物中的用途：复合氨基酸、寡肽、多肽、蛋白胨，以及酵母浸出物。

12. 根据权利要求 11 的用途，其中所述复合氨基酸由主要下列氨基酸组成：谷氨酸、天门冬氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、缬氨酸、亮氨酸、脯氨酸。

13. 根据权利要求 11-12 的用途，其中所述蛋白质水解物由权利要求 12 中

的复合氨基酸和酵母浸出物组成。

14. 根据权利要求 11-13 之一的用途，其中所述药物是用于治疗阴道酸度过高的药物。

15. 根据权利要求 11-13 之一的用途，其中所述药物是用于治疗真菌性阴道炎的药物。

16. 一种减弱阴道酸度的方法，其中给予有此需要的主体以有效治疗量的权利要求 1-10 任一项的药剂。

17. 一种治疗真菌性阴道炎的方法，其中给予有此需要的主体以有效治疗量的权利要求 1-10 任一项的药剂。

减弱阴道酸度的药剂和用途

本发明涉及以蛋白质水解物和碱为活性成分的、减弱阴道酸度的药剂，涉及特定的蛋白质水解物在制备减弱阴道酸度的药剂中的应用，还特别涉及减弱阴道酸度、治疗阴道酸度过高、以及与阴道酸度过高相关的疾病尤其是真菌性阴道炎的方法。

真菌性阴道炎是女性的三大阴道常见疾病之一（其余两个为细菌性阴道病和滴虫性阴道炎），其发病率高、根治困难。到如美国约 75% 以上的女性一生中至少患过一次真菌性阴道炎，约 5% 的成年妇女患有反复发作性、难治性真菌性阴道感染[1]。临床上主要表现为外阴瘙痒、白带增多、性交痛、排尿痛等，对女性健康与生活质量危害极大。

真菌性阴道炎的治疗，目前主要是用各种抗真菌药物直接抑制或杀死真菌，常用药物包括酮康唑、氟康唑、制霉菌素、克霉唑等等，阴道局部用药或口服给药。

但单纯抗真菌药物治疗的疗效并不理想，如常用的制霉菌素疗效一般为 75-80%[1]，咪唑类抗真菌药如酮康唑、曲康唑、氟康唑等的疗效好一些，但也只能达到 85-90%[1]。且很多病人常常在停药后复发，或在下一个月经周期复发，极难根治。

本发明的目的是为了提供减弱阴道酸度、治疗阴道酸度过高和真菌性阴道炎的、成分简单易于制备、使用方便的药剂，以及使用该药剂治疗与阴道酸度过高或与阴道酸度过高有关的疾病尤其是真菌性阴道炎的方法。

为了提高真菌性阴道炎的疗效，本发明人首先对顽固性真菌性阴道炎的发病机理进行了深入研究。结果，令人惊奇地发现，阴道酸度过高（阴道 $\text{pH} < 4.0$ ）在很多顽固性真菌性外阴阴道炎的发生、发展中起着重要作用。尤其

发现与现行医学观点不同，有很多被诊断为真菌性阴道炎的病例，其病征与真菌感染其实并无很强的联系，因为对其阴道分泌物进行显微镜检查并未查见真菌。进一步深入研究发现，单纯高酸度本身（阴道 $\text{pH} < 4.0$ ），即可刺激、损伤阴道粘膜并引起炎症，且临床表现与真菌性外阴阴道炎有很多相似之处。这些病人本质上是一种“高酸性阴道炎”，而顽固性真菌性阴道炎也总是在阴道高酸性的病理生理基础上发展而来。本发明人还发现，临床上用碳酸氢钠溶液冲洗阴道对真菌性阴道炎产生的辅助治疗作用，也并不是通常所认为的、通过碳酸氢钠溶液改变阴道微环境、抑制真菌生长起作用，而主要是碱性溶液直接缓冲阴道高酸度的结果。正是基于上述发现，本发明人认为，纠正阴道的高酸度，对于顽固性真菌性阴道炎的治疗，具有比抗真菌药物治疗更为重要的意义，这是进一步提高临床疗效的关键所在。而对部分真菌性阴道炎，甚至不必用任何抗真菌药物，只要纠正了阴道酸度过高，就可自然恢复、治愈，这在以往是不可想象的。

但碳酸氢钠溶液冲洗阴道这种治疗方法，因作用短暂，使其对阴道高酸度的疗效大受影响，加上碳酸氢钠本身并不能减少阴道中酸的生成，因而常常在用药后数小时阴道又成为高酸度状态。临床上也不能对真菌性阴道炎产生好的疗效，而只能作为一种辅助治疗方法。

为了寻求一种能有效减弱阴道酸度的药剂，本发明人进行了更深入广泛的研究。结果令人惊奇地发现，氨基酸、寡肽、多肽等蛋白质水解物、以及含氨基酸等蛋白质水解物成分较丰富的酵母浸出物，均能不同程度地改变阴道细菌的物质代谢过程，使阴道中酸性代谢产物减少、阴道的酸度减弱；与特定浓度范围的碱性物质碳酸氢钠或乳酸钠等合用时，既能直接中和阴道中的酸、又能抑制和减少阴道中酸的生成，起到协同作用。对阴道酸度过高的治疗效果，更迅速、持久，能很有效地减弱阴道酸度、升高阴道 pH 。基于这一发现，通过进一步的研究，本发明人完成了本发明。

本发明提供一种制备减低阴道酸度的药剂，其特征在于，按制剂总体积

计，其含有总量为 1.0-6.0% (W/V) 的一种或多种下组蛋白质水解物：复合氨基酸、寡肽、多肽、蛋白胨、以及酵母浸出物；含有可药用的碱性物质，包括 1.0-2.0% (W/V) 的乳酸钠或 0.8-1.5% (W/V) 的碳酸氢钠；还可选择性地含有可药用的粘性基质；药剂 pH 值范围调至 $6.5 < \text{pH} < 8.5$ 。

根据本发明，上述蛋白水解物可只选用一种，也可二种、多种混合使用。本发明所用的氨基酸均为 L, α 氨基酸。药剂中复合氨基酸是指由下列氨基酸中的全部或部分组成的氨基酸复合物：谷氨酸、天门冬氨酸、异亮氨酸、羟脯氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、缬氨酸、亮氨酸、脯氨酸、胱氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、精氨酸、色氨酸、组氨酸等。其中优选的复合氨基酸由下列氨基酸组成：谷氨酸、天门冬氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、以及缬氨酸、亮氨酸、脯氨酸。

优选的蛋白质水解物组合为优选的复合氨基酸加酵母浸出物组成，前者包含下列种类的氨基酸：谷氨酸、天门冬氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、以及缬氨酸、亮氨酸、脯氨酸等组成的复合氨基酸。酵母浸出物除提供氨基酸、寡肽等外，还提供维生素等。

根据本发明，本药剂优选的蛋白质水解物总量为 2.0-4.0% (W/V)，其中九种优选种类氨基酸的含量各为 0.8-2.5mmol/100ml，其余为酵母浸出物。

根据本发明，上述两种碱性物质可只选用一种或两种混合使用。当只选用一种时，优选的乳酸钠浓度范围为 1.2-1.6% (W/V)；优选的碳酸氢钠浓度范围为 1.0-1.2% (W/V)。

本申请上文和下文提及的重量/体积含量 (W/V) 指每 100 毫升药剂中的克数。

本发明药剂的 pH 值范围为 $6.5 < \text{pH} < 8.5$ ，优选 pH 值范围为 7.5-8.2。药剂的 pH 范围可用可接受的碱或酸来调节。

根据本发明，本药剂中可包含可药用的粘性基质成分。可选用黄原胶 (Xanthan Gum)，浓度为范围为 1.0-2.2% (W/V)，优选浓度范围为 1.4-

1.8% (W/V)。黄原胶粘性高，且对温度、酸碱变化稳定，能使药剂中的有效成分与阴道粘膜比较均匀地接触、并停留较长时间，从而发挥调整阴道酸度的作用。

根据本发明，本制剂也可不含粘性基质成分，但需用能浸吸药液的阴道塞（棉球、纱布球、纱布条等）给药，同样能起到减弱阴道酸度的作用。

本发明药剂中的氨基酸、寡肽等蛋白质水解物组分和碱性药物组分均为活性成分，分别单独与适当的药用载体组合使用时即有效，但二者组合使用时可起协同作用、增强效果。

本发明药剂中还可以含有有效量的抗真菌剂，用于抑制、杀灭真菌，增强对真菌性阴道炎的治疗效果。抗真菌药物的例子有酮康唑、曲康唑、伊曲康唑、氟康唑等。

本发明药剂可按本领域技术人员已知的方法制备。

当蛋白质水解物组分选用氨基酸、酵母浸出粉时，将氨基酸组分、酵母浸出粉组分与粘性辅料成分混匀，加蒸馏水、搅拌使蛋白质水解物组分溶解、粘性辅料成分溶胀呈均匀粘性胶状。加入碱性组分，调 pH 值，再经灭菌即可。灭菌可选用 116 摄氏度 15-20 分钟高压灭菌，也可采用间歇灭菌法。

本发明制剂也可将蛋白质水解物组分和碱性物质组分溶于水制成溶液形式，在病人使用前用该溶液浸泡阴道塞即可。

本发明还涉及一种或多种选自下列的蛋白质水解物在制备减低阴道酸度的制剂中的应用：复合氨基酸、寡肽、多肽、蛋白胨、以及酵母浸出物。

根据本发明，上述蛋白水解物可只选用一种，也可二种、多种混合使用。本发明所用的氨基酸均为 L, α 氨基酸。药剂中复合氨基酸是指由下列氨基酸中的全部或部分组成的氨基酸复合物：谷氨酸、天门冬氨酸、异亮氨酸、羟脯氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、缬氨酸、亮氨酸、脯氨酸、胱氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、精氨酸、色氨酸、组氨酸等。其中优选种类的氨基酸为谷氨酸、天门冬氨酸、异亮氨酸、蛋

氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、以及缬氨酸、亮氨酸、脯氨酸。

优选的蛋白质水解物组合为酵母浸出物加下列优选种类的氨基酸组成：谷氨酸、天门冬氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、以及缬氨酸、亮氨酸、脯氨酸。酵母浸出物除提供氨基酸、寡肽等外，还提供维生素等。

本发明制剂可用于减弱阴道的酸度，用于治疗阴道酸度过高（ $\text{pH} < 4.0$ ），以及与阴道酸度过高相关的阴道疾病，如真菌性阴道炎。

经体内体外实验证明，本发明的制剂具有很强的减弱阴道酸度的作用，可用于治疗阴道酸度过高及相关疾病。

因此，本发明还涉及一种减弱阴道酸度、治疗阴道酸度过高、以及与阴道酸度过高相关的疾病，特别是真菌性阴道炎的方法，其中包括给予有此需要的患者以治疗有效量的上述本发明药剂。

在本发明的方法中，可以给予患者仅含本发明的蛋白水解物和碱性物质作为活性成分的药剂，也可给予含有蛋白水解物、碱性物质和抗真菌剂的本发明药剂，或者仅将含本发明的蛋白水解物与碱性物质的药剂与适当抗真菌剂结合使用。在后一种情况下，本发明药剂可与抗真菌剂同时给药，或先后给药，对给药顺序没有严格要求，只要在第一种药剂的有效作用期间给予第二种药剂即可。

本发明药剂和本发明治疗方法中的给药方法是阴道内局部给药，对于含有粘性基质的本发明药剂，可以直接施用于阴道内，对于不含有粘性基质的本发明药剂，可用于浸泡阴道塞，然后用本发明药剂浸泡的阴道塞用于患者阴道内。

本药剂使用后可使患者的临床症状迅速缓解，阴道 pH 升高至 4.0 以上，阴道内真菌的量减少。

对于阴道酸度过高的病例，给予本发明药剂 3-5ml，每日 1-3 次，至症状减轻、阴道 pH 升至 4.4-4.6 时减量维持给药或停药；对于典型真菌性阴道炎病例、尤其是顽固性反复发作性真菌性阴道炎，用含抗真菌剂的本发明药剂 3-

5ml, 每日 1-3 次, 至症状减轻、阴道 pH 升至 4.4-4.6 时减量维持给药或停药。

以下参照下列实验实施例说明本发明药剂或方法的有效性。

试验实例 1

典型病例研究

病例 1, 女性, 32 岁。阴部瘙痒伴疼痛 2 年, 以月经前为重, 来月经后减轻。多次就诊为“真菌性阴道炎”, 经抗真菌治疗、及阴道冲洗后好转, 但停药后又复发。经本发明人取阴道分泌物检查, 测 $\text{pH} < 3.8$, 涂片染色镜检查见真菌孢子。诊断为“阴道酸度过高伴真菌感染”。给予含 3.0% 复合氨基酸、1.0% 酵母浸出粉、1.0% 碳酸氢钠、1.6% 黄原胶的本发明药剂, 每次 3ml, 每日两次。用药一天症状显著减轻, 分泌物减少, 用药三天外阴瘙痒消失, 测阴道分泌物 pH 为 4.4, 涂片染色检查真菌孢子未查见, 遂停药。但月经后 2 周阴道 pH 又 < 4.0 , 但症状显著较以前减轻, 再给本发明药剂 1ml、每日两次治疗, 使症状消失。如此治疗 3 月后未再复发。

试验实例 2

病例 2, 女性 30 岁。外阴瘙痒、白带增多伴性交痛 1 年余。患者于 1 年前无明显诱因出现外阴瘙痒、灼痛, 月经前为著, 严重时坐立不安。伴白带增多、性交痛。多次在就诊均为“真菌性阴道炎”。先后用制霉菌素泡腾片、达克宁栓(酮康唑)局部用药以及口服氟康唑等, 用药时症状明显减轻, 但停药后或者月经后病情又逐渐出现、加重。经本发明人取阴道分泌物检查, 测 $\text{pH} < 3.8$, 涂片染色镜检查未见真菌孢子与真菌菌丝, 诊断为“高酸性阴道炎”。给予含 5.0% 胰蛋白胍与 1.6% 黄原胶的本发明药剂, 每次 4ml, 每日两次, 用药一天后外阴瘙痒即显著减轻, 白带开始减少, 测阴道分泌物 pH 值为 4.0。继续用药 3 天, 测阴道分泌物 pH 为 4.4。遂减量维持, 2 月后彻底治愈, 未再复发。

典型病例研究

试验实例 3

病例 3，女性 28 岁。外阴瘙痒、灼痛、白带增多伴有豆腐渣样凝块半年多。曾多次诊断为“真菌性阴道炎”，抗真菌药物治疗可控制病情，但不能停药。经本发明人检查，其阴道分泌物 $\text{pH} < 3.8$ ，阴道分泌物中查见大量真菌菌丝。给予含 3.0% 酵母浸出粉、1.5% 乳酸钠、2.0% 酮康唑、1.8% 黄原胶的本发明药剂，每次 3ml，每日两次。用药二天，瘙痒、灼痛显著减轻，白带减少、豆腐渣样凝块消失。查阴道酸度减弱、分泌物 $\text{pH} 4.0$ ，未查见真菌，继续用药至阴道分泌物 pH 至 4.4 停药。

试验实例 4

本发明药剂的体外实验

实验方法：

- (1) 准备药剂：分别选用酵母浸出粉、黄原胶，按照前述制备方法，准备下述药剂。为了能考察蛋白质水解物组分单独作用对阴道细菌产酸的影响，本实验药剂中未加入乳酸钠或碳酸氢钠。在本实验药剂中另添加 1% 的麦芽糖作为碳源。
 - A. 酵母浸出粉 1.0% (W/V)、麦芽糖 1% (W/V)、黄原胶 1.6% (W/V), $\text{pH} 6.7$
 - B. 酵母浸出粉 5.0% (W/V)、麦芽糖 1% (W/V)、黄原胶 1.6% (W/V), $\text{pH} 6.7$上述药剂经灭菌处理后分装试管，每管 5ml，备用。
 - (2) 准备标本液：取阴道分泌物 pH 值 < 4.0 的患者的阴道拭子，立即洗脱于 2ml 灭菌大豆胰酶蛋白胨培养液中洗脱成混悬液，即为标本液。该分泌物经涂片染色镜检，以革兰氏阳性杆菌为主，阳性球菌、阴性杆菌极少。
 - (3) 立即接种上述刚准备好的标本液于药剂管中，每管接种 10ul，混匀，置 37 摄氏度厌氧培养，分别于 10 小时、24 小时测培养物 pH 值，并取培养物涂片染色观察。
- 结果：如表所示，含酵母浸出粉的量为 1.0% 的本发明药剂对阴道菌的产酸

似无明显抑制作用，培养 10-24 小时培养物 pH 值下降至 4.1；而含酵母浸出粉的量为 5.0% 的本发明药剂对阴道菌产酸则有明显抑制作用，培养 10-24 小时培养物 pH 值为 5.1。

药剂中酵母 浸出物 (%)	标本中 细菌	药剂 pH	培养 10 小时		培养 24 小时	
			pH	细菌	pH	细菌
1%	G+b	6.7	6.5	G+b	4.1	G-b, G+c
5%	G+b	6.7	6.5	G-b	5.1	G+c, G-b

结论：酵母粉含大量氨基酸、寡肽等蛋白质水解物、维生素等。本实验中含较高酵母浸出物含量的本发明药剂对阴道革兰氏阳性杆菌产酸甚至生长都有抑制作用，证明蛋白质水解物单独作用，即可减少阴道细菌产酸。

本发明与背景技术相比较的优越性：

本发明依据理论上对单纯阴道酸度过高本身即可引起“高酸性阴道炎”并可诱发真菌性阴道炎这一重要发现，对真菌性阴道炎、高酸性阴道炎提出了全新的治疗概念。与现有的治疗真菌性阴道炎的治疗手段比较，本发明药剂的疗效和根治率提高，甚至用不含任何抗真菌药物的本发明药剂，也可治愈部分阴道真菌感染，这对于现有技术来讲是很难想象的。

现有技术中也使用碳酸氢钠溶液作为治疗真菌性外阴阴道炎的辅助治疗药物。但单纯的碳酸氢钠溶液冲洗阴道作用时间短暂，且不能减少阴道中酸的生成，对阴道高酸度的疗效有限、更不能单独用于治疗真菌性阴道炎。本发明药剂和治疗方法则既能直接中和阴道的高酸、又能减少阴道中酸的生成，因而提高了疗效和治愈率。

药剂实施例

实施例 1

将 3.0g 酵母浸出粉、1.0g 碳酸氢钠、1.6g 黄原胶混匀，加入 100 蒸馏水搅拌，使酵母粉和碳酸氢钠溶解、黄原胶溶胀呈均匀粘性胶状，经灭菌即

可。

实施例 2

按下述配比称取原料，基本按实施例 1 的方法制备了 100 药剂。

氨基酸组分：谷氨酸 0.5mmol, 天门冬氨酸 0.5mmol, 异亮氨酸 0.5mmol, 羟脯氨酸 0.5mmol, 蛋氨酸 0.5mmol, 苯丙氨酸 0.5mmol, 酪氨酸 0.5mmol, 缬氨酸 0.5mmol, 亮氨酸 0.5mmol, 脯氨酸 0.5mmol, 胱氨酸 0.5mmol, 苏氨酸 0.5mmol, 半胱氨酸 0.5mmol, 丙氨酸 0.5mmol, 甘氨酸 0.5mmol, 丝氨酸 0.5mmol, 赖氨酸 0.5mmol, 鸟氨酸 0.5mmol, 精氨酸 0.5mmol, 色氨酸 0.5mmol, 组氨酸 0.5mmol ; 酵母浸出粉 1.0% (W/V) ; 碳酸氢钠 1.0%(W/V); 黄原胶 1.6%(W/V); 水足量。调药剂 pH 8.3。

实施例 3

按下述配比称取原料，基本按实施例 1 的方法制备了 100 药剂。

氨基酸组分：谷氨酸 1.0mmol, 天门冬氨酸 1.0mmol, 异亮氨酸 1.0mmol, 蛋氨酸 1.0mmol, 苯丙氨酸 1.0mmol, 酪氨酸 1.0mmol, 缬氨酸 1.0mmol, 亮氨酸 1.0mmol, 脯氨酸 1.0mmol; 2.0%(W/V) 酵母浸出粉 ; 1.5% 乳酸钠 (W/V) ; 1.5%(W/V) 黄原胶; 水足量。药剂 pH 调至 6.5

参考文献

1. JACK D. SOBEL, MD. Candidal Vulvovaginitis. Clinical Obstetrics and Gynecology 1993. Vol. 36(1):153-165.